

# Infectiologie

---

Jean Joly

La référence bibliographique de ce document se lit comme suit:

Joly J (2003)

Infectiologie.

In : Environnement et santé publique - Fondements et pratiques, pp. 145-162.

Gérin M, Gosselin P, Cordier S, Viau C, Quénel P, Dewailly É, rédacteurs.

Edisem / Tec & Doc, Acton Vale / Paris

Note : Ce manuel a été publié en 2003. Les connaissances ont pu évoluer de façon importante depuis sa publication.

# Infectiologie

---

Jean Joly

- 1. Introduction**
- 2. Infection**
  - 2.1 Transmission
  - 2.2 Étapes de l'infection
  - 2.3 Dose infectieuse
  - 2.4 Importance de l'hôte
  - 2.5 Porteurs chroniques
  - 2.6 Réservoirs
- 3. Divers types de pathogènes**
  - 3.1 Virus
  - 3.2 Bactéries
  - 3.3 Chlamydia
  - 3.4 Mycoplasmes
  - 3.5 Rickettsies
  - 3.6 Prions
  - 3.7 Champignons
  - 3.8 Protozoaires
  - 3.9 Helminthes

## 1. INTRODUCTION

Presque toutes les civilisations ont préconisé la propreté et l'hygiène personnelle, le plus souvent pour des raisons religieuses. Ainsi, l'Ancien Testament contient plusieurs passages adjurant la propreté ou condamnant la malpropreté. Jusqu'au IV<sup>e</sup> siècle avant Jésus-Christ, les maladies épidémiques étaient le plus souvent vues comme des condamnations divines, pour lesquelles peu de mesures préventives pouvaient être prises. L'idée que ces maladies puissent être dues à des causes naturelles est apparue en Grèce, au temps d'Hippocrate. Dans son *Traité des airs, des eaux et des lieux*, Hippocrate tente d'établir des relations entre la maladie et l'environnement. Les préceptes qui s'y trouvent prévaudront généralement jusqu'au milieu du XIX<sup>e</sup> siècle.

En 1546, Girolano Fracastoro (1478-1553) publie toutefois un long poème, *De contagione et contagiosis morbis et curatione* où il décrit différents modes de transmission des infections (contamination par contact direct, par des matières contaminées et à distance par l'atmosphère). Malheureusement, ces hypothèses demeureront lettre morte pendant près de trois siècles, et l'existence même de germes infectieux sera niée. Il appartiendra à Van Leeuwenhoek et ses contemporains, au XVIII<sup>e</sup> siècle, de décrire ces «animalcules» (aujourd'hui appelés microbes). Quant à la relation entre ces microorganismes et la maladie, ce n'est qu'au début du XIX<sup>e</sup> siècle qu'Agostino Bassi en fera la première démonstration en étudiant la muscardine du ver à soie.

Suite à ses travaux sur l'origine des microorganismes («La génération spontanée est une chimère»), Pasteur étend cette notion d'animalcules pathogènes à deux autres maladies du ver à soie, la pébrine et la flacherie. Ses travaux antérieurs sur la fermentation et ceux sur le ver à soie lui permettent d'appliquer ces concepts fondamentaux à plusieurs affections humaines et de trouver différentes espèces bactériennes responsables de maladies. Ces travaux d'une importance capitale sont à l'origine de la théorie des germes et de ses multiples applications en biologie et en médecine.

Il est plus aisé de comprendre à quel point ces érudits ont eu du mal à faire accepter leurs idées auprès de leurs contemporains lorsque l'on constate la résistance actuelle à certaines théories sur l'origine de plusieurs maladies, un des exemples les plus frappants ces dernières

années étant celui de la notion de prions. La suggestion qu'une protéine puisse se multiplier sans l'aide d'un acide nucléique apparaissait, il y a quelques années à peine, hérétique. Il est toutefois aisé de comprendre que la nature «infectieuse» des prions puisse susciter encore aujourd'hui la controverse (Foster, 1998), d'autant que certaines formes de ces maladies paraissent être héréditaires.

Notre vision anthropocentrique du processus infectieux nous éloigne de la relation écologique entre l'agent infectieux et l'homme. Pour cet agent (viral, bactérien ou autre), l'homme est une niche écologique appropriée qui lui permet de se multiplier, d'assurer sa survie et, à plus long terme, d'évoluer. L'apparition de nouvelles maladies infectieuses humaines (sida), la réapparition de problèmes infectieux que l'on croyait avoir résolus (tuberculose) ou l'émergence de souches bactériennes résistant à de nombreux antibiotiques constituent autant d'éléments d'adaptation de l'agent infectieux à ce processus évolutif complexe. L'encadré 6.1 donne un court aperçu du problème extrêmement complexe de la résistance aux antibiotiques.

Les notions actuelles de maladies infectieuses sont basées sur les interactions entre ces deux populations distinctes, celles du pathogène et de l'hôte. Ce chapitre examinera les différentes notions essentielles à la compréhension de ces maladies et leurs modes de transmission.

## 2. INFECTION

La compréhension des relations entre l'agent infectieux et son hôte nécessite une connaissance de la biologie de chaque parasite (cycle de vie, évolution, biologie moléculaire) et de la réponse de l'hôte (inflammatoire, immunitaire). Cette connaissance dépasse de loin le cadre du présent chapitre, chacun de ces éléments pouvant constituer un manuel séparé. Il existe toutefois un certain nombre d'aspects communs aux différentes infections nous permettant d'élaborer des principes généraux.

Le contact entre l'agent infectieux et l'hôte constitue le début d'une interaction entre ces deux organismes, qui peut mener à la disparition de l'un ou l'autre des deux partenaires ou à leur survie: tel agent infectieux virulent entraîne toujours le décès de son hôte, mais assure sa propre survie grâce à un mode de transmission adéquat

### Encadré 6.1 Résistance aux antibiotiques

Jusqu'au début du XX<sup>e</sup> siècle, l'espérance de vie moyenne en Europe et en Amérique du Nord était de 50 ans. Le décès d'un membre de la famille, d'un ami ou d'un collègue faisait partie du cours naturel des événements marquant une vie. La possibilité d'un décès prématuré suite à une infection atteignait jusqu'à 40 %; de nombreuses femmes décédaient dans les heures ou les jours suivant un accouchement. À bien des égards, cette situation prévaut toujours dans plusieurs pays en voie de développement. L'arrivée, au milieu du siècle dernier, d'antibiotiques de plus en plus efficaces a redéfini la relation entre maladies infectieuses et mort prématurée.

Entre 1930 et 1970, plusieurs classes d'antibiotiques ont été découvertes: les sulfamidés, les pénicillines, les aminosides et la rifampicine ne sont que quelques exemples de ces médicaments. Toutefois, depuis 1970, très peu de nouvelles classes d'antibactériens sont apparues sur le marché. L'apparition de la résistance des bactéries contre les anciennes molécules signifie une perte progressive d'armes autrefois efficaces contre ces agents infectieux.

Le phénomène du développement de la résistance aux antibiotiques n'est qu'une autre application du processus de sélection naturelle. Une population bactérienne exposée à ces produits sera en grande partie détruite. Seuls les individus les plus résistants survivront et transmettront cette résistance à leurs descendants ou même à d'autres espèces bactériennes, grâce à un processus de conjugaison qui permet aux plasmides de disséminer cette résistance parmi d'autres microorganismes. Ce phénomène naturel est irrépressible et n'est qu'amplifié par l'abus ou la mauvaise utilisation des antibiotiques. Le but ultime est donc de retarder le plus possible l'émergence de cette résistance.

L'abus et la mauvaise utilisation des antibiotiques sont des phénomènes universels. Que ce soit par la prescription inadéquate d'antibiotiques, par l'utilisation de médicaments contrefaits (qui peuvent, entre autres, contenir des doses sub-optimales d'un antibiotique), par l'utilisation d'antibiotiques à large spectre ou à la suite d'une utilisation abusive d'antibactériens en agriculture ou dans les élevages, tous ces facteurs contribuent à la généralisation de la résistance bactérienne aux antibiotiques. Seule une utilisation rationnelle de ces médicaments et l'adoption d'autres mesures préventives comme l'amélioration de l'hygiène, de la nutrition, des modes de distribution des antibiotiques, permettront de maintenir les acquis du siècle dernier dans ce domaine.

(virus de l'immunodéficience humaine, VIH); tel autre est rapidement éliminé par l'hôte, mais une transmission inter-humaine rapide et efficace assure sa survie (rhume); finalement, tel autre se multiplie à l'intérieur de l'hôte et s'y maintient indéfiniment, tout en se transmettant à l'occasion (virus herpétiques). À l'opposé, certaines infections humaines sont des impasses biologiques qui ne jouent aucun rôle dans la survie du parasite (infection rabique chez l'homme). Entre ces extrêmes existe toute une gamme de variations.

## 2.1 Transmission

Le passage de l'agent infectieux d'un hôte au suivant définit la transmission, que celle-ci se fasse directement ou suite à une dissémination environnementale. Pour l'agent infectieux, cette étape est cruciale puisqu'elle permet la survie de l'espèce. Mais elle est aussi une période très risquée, puisqu'il est alors sensible aux agents

physiques externes. Cette transmission est fonction du mécanisme de libération de l'agent infectieux et du nombre de particules libérées par l'hôte, de leur stabilité, de leur contagiosité, de la dose infectieuse, de leur voie d'entrée dans le prochain hôte et de facteurs propres à l'hôte. Il est important de noter qu'une infection se transmettant facilement (donc très contagieuse) n'est pas nécessairement très virulente (entraînant une maladie grave); il s'agit de propriétés distinctes qui peuvent varier chez un même pathogène.

La transmission peut se faire selon plusieurs modalités et a fait l'objet de plusieurs tentatives de classification, toutes aussi imparfaites les unes que les autres à cause de la très grande simplification des événements qu'elles sous-tendent: la transmission peut être directe ou indirecte, verticale ou horizontale, peut requérir ou non la présence d'un vecteur\*. Elle peut être classifiée selon qu'elle est transmise par voie res-

\* Le vecteur est un animal, le plus souvent un insecte ou un arthropode, qui transmet l'agent infectieux d'une personne infectée à une qui est susceptible.

piratoire, par la salive, par voie cutanée, intestinale, sexuelle, hémotogène ou autre (encadré 6.2). Finalement, certaines infections ne peuvent être transmises entre deux humains (légionellose). La première de ces classifications est l'une des plus couramment utilisée aujourd'hui vraisemblablement à cause de sa simplification extrême et des possibilités qu'elle offre de rationaliser tout à la fois voies de transmission et mesures préventives.

### Transmission directe

Comme son nom l'implique, cette voie suppose un contact direct entre l'hôte donneur et l'hôte receveur; ce mode de transmission est essentiel pour les agents particulièrement fragiles; il comprend généralement la transmission par le toucher, les baisers, les relations sexuelles et les morsures; ce mode de transmission implique également des gouttelettes relativement grosses provenant d'un hôte infecté vers les conjonctives, le nez et la bouche du receveur, car elles ne peuvent pas se disséminer à très grande distance. Le contact direct de tissus avec des matières fécales ou le sol contaminé par des agents infectieux ou la transmission transplacentaire sont également des modes de transmission directe. La réduction des contacts interpersonnels par des moyens physiques (condoms, masques, gants) et le lavage des mains permettent, dans une certaine mesure, la prévention des infections transmises de cette façon.

### Transmission indirecte

La transmission indirecte peut se faire soit par l'intermédiaire d'objets inanimés contaminés par un agent pathogène, par voie aérienne ou encore par l'intermédiaire d'un vecteur. L'objet inanimé servant à la transmission d'un agent pathogène peut être propice ou non à la multiplication de ce dernier. Certains aliments permettent la multiplication de bactéries pouvant entraîner des infections gastro-intestinales alors que, dans d'autres circonstances, ces objets inanimés ne servent que de mode de transport entre deux hôtes (jouet contaminé par la salive en garderie). Le temps écoulé entre la contamination de l'objet et la transmission au nouvel hôte peut parfois être très long. Ainsi, à partir de mollusques volontairement contaminés plus de

60 jours auparavant, on a pu isoler des calicivirus. Plus la survie de l'agent sur les objets inanimés est courte, plus le mode de transmission s'assimile à un mode de transmission directe.

La transmission aérienne est l'une des plus efficace qui soit et peut résulter d'une dissémination à courte distance lorsque les gouttelettes permettant la transmission sont de forte taille ou à une distance passablement grande lorsque des gouttelettes desséchées permettent à l'agent de survivre et d'être dispersé sur de grandes distances\*. Lorsque transmise par cette voie grâce à de grosses gouttelettes, la transmission est, encore une fois, assimilée à une transmission directe alors que la transmission par des microgouttelettes (de 1 à 5  $\mu\text{m}$ ) est associée à une transmission indirecte (la distinction entre ces deux modes de transmission a été fixée de façon plus ou moins arbitraire à une distance de 1 m: elle est directe si la distance entre la personne infectée et le receveur est de moins de 1 m et indirecte lorsque cette distance dépasse 1 m).

Dans l'univers des maladies infectieuses, les vecteurs (surtout des arthropodes) sont essentiellement des «objets animés». Mais ils ne sont pas toujours des êtres passifs se contentant de véhiculer le pathogène d'un hôte au suivant (bien que dans certains cas comme la peste leur rôle se limite à cette fonction). Pour beaucoup de pathogènes, les vecteurs constituent un maillon essentiel dans leur développement où une partie essentielle de leur cycle vital s'accomplit. En leur absence, l'agent infectieux ne pourrait pas se transmettre, se multiplier et survivre.

## 2.2 Étapes de l'infection

Une fois le contact établi, le processus infectieux exige bien souvent une multiplication de l'agent infectieux avant de donner naissance à la maladie (certains agents produisent toutefois à l'extérieur de l'organisme une toxine qui entraîne la maladie, comme le botulisme). La multiplication de l'agent infectieux chez l'hôte autorise son éventuelle libération dans l'environnement lui permettant ainsi de trouver et d'infecter un nouvel hôte. Avec certaines catégories de pathogènes, un - voire deux hôtes intermé-

\* Il est rapporté que la fièvre aphteuse peut se transmettre par voie aérienne sur de très longues distances (par exemple, de la France à la Grande-Bretagne, par-delà la Manche, si les conditions de vent sont adéquates).

## Encadré 6.2 Voies de transmission

La catégorisation des voies de transmission directe et indirecte, bien qu'utile, procède d'une telle simplification qu'elle ne permet pas de rendre compte de la variété des modes de contagion possibles, à savoir les transmissions par voie respiratoire, salivaire, cutanée, intestinale, sexuelle, hémato-gène ou autres. À l'inverse, ces voies de transmission «anatomiques» peuvent inclure des modes directs ou indirects.

### Transmission respiratoire

Pour assurer une transmission par voie respiratoire, il est nécessaire de mettre en aérosol les particules infectieuses. Respirer, parler, tousser et éternuer sont autant d'actions qui permettent cette mise en circulation de particules infectieuses. L'éternuement est de loin la façon la plus efficace de les mettre en aérosol (jusqu'à 20 000 gouttelettes peuvent être produites lors d'un seul éternuement). Bien que les plus grosses particules tendent à se déposer rapidement, celles de petit diamètre s'assèchent plus ou moins rapidement selon leur vélocité, leur contenu liquide et l'humidité relative. La dessiccation de ces gouttelettes leur assure une dissémination plus grande, et les turbulences de l'air ambiant les empêchent, à toutes fins utiles, de se déposer. La dissémination d'un agent infectieux par cette méthode devient alors fonction de sa résistance aux conditions adverses qu'il rencontrera. Pour le bacille tuberculeux, cette voie de transmission est particulièrement importante et efficace compte tenu de sa très grande résistance. Pour des pathogènes plus labiles, un contact plus étroit est nécessaire (méningocoque, influenza, rougeole). L'enchifrènement, la toux et les éternuements qui accompagnent le rhume de cerveau sont autant de façons qu'ont les rhinovirus d'assurer une plus grande efficacité de leur transmission de personne à personne.

### Transmission salivaire

La transmission salivaire est fréquemment confondue avec la transmission respiratoire. En effet, certains agents responsables d'infections des voies respiratoires basses peuvent se retrouver dans la salive et être mis en circulation dans l'air environnant selon les modalités décrites ci-haut. Toutefois, certains pathogènes peuvent être excrétés par les glandes salivaires et se retrouvent en grande concentration dans ces sécrétions. Dans les pays en voie de développement, le virus Epstein-Barr infecte les jeunes enfants sans grands symptômes. Par contre, dans les pays développés, ce virus infecte la plupart des personnes au moment de l'adolescence, lors du début de l'activité sexuelle (baisers prolongés). À cet âge, l'infection est plus grave et se manifeste sous forme de mononucléose infectieuse.

Le crachat est une variante de la transmission salivaire. Composé essentiellement de salive et de mucus provenant des voies respiratoires, il peut contenir des bactéries plus ou moins résistantes à la dessiccation. Au début du XX<sup>e</sup> siècle, la prévalence élevée de tuberculose et la résistance de *Mycobacterium tuberculosis* à la dessiccation ont amené les autorités de santé publique à interdire (parfois par législation) l'action de cracher en public.

### Transmission cutanée

Peu d'infections se transmettent efficacement par voie cutanée. En règle générale, une solution de continuité de l'épiderme est nécessaire à la propagation d'une infection par cette voie. Toutefois, certains porteurs de germes pathogènes peuvent transmettre des infections lors d'une chirurgie, suite à une contamination de l'air ambiant par des bactéries d'origine cutanée (porteurs de *Staphylococcus aureus*). Certains virus (variole, varicelle) peuvent être présents dans les vésicules cutanées et y persister jusqu'à dessiccation complète des lésions. Leur dissémination par voie aérienne peut alors permettre des infections secondaires.

### Transmission intestinale

La transmission fécale-orale est une voie particulièrement efficace de transmission de l'infection. Tous les pathogènes infectant le tractus gastro-intestinal sont transmis par cette voie. Un mécanisme des plus efficaces pour assurer la transmission de ces infections est la diarrhée. Non seulement le nombre absolu de pathogènes libérés est-il particulièrement élevé, mais encore le volume total de matières fécales (et partant la facilité de contamination de l'environnement) est-il augmenté. Dans la plupart des sociétés primitives, les matières fécales se retrouvent assez facilement dans la chaîne alimentaire. Qu'il suffise de penser aux épidémies de fièvre typhoïde et de choléra qui surviennent si fréquemment lors de cataclysmes naturels pour constater l'efficacité de cette voie de contamination, le véhicule tout désigné pour assurer cette transmission étant l'eau potable. Sans les systèmes d'adduction d'eau potable et les réseaux égouts, la plupart, sinon toutes les grandes villes seraient continuellement aux prises avec des épidémies majeures d'infections entériques semblables à celles observées au XIX<sup>e</sup> siècle dans la plupart d'entre elles.

Pour la plupart des pathogènes intestinaux, le contact doit se faire assez rapidement après l'excrétion. Toutefois, certains protozoaires (*Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*) possèdent des formes kystiques qui leur permettent de survivre pour de très longues périodes dans l'environnement.

### Transmission sexuelle

La plupart des pathogènes transmis par voie sexuelle sont d'une très grande labilité et nécessitent le contact entre deux muqueuses afin d'assurer leur propagation. Malgré cette très grande fragilité qui, à prime abord, permettrait de croire que ces agents pourraient être facilement contrôlés, les maladies transmises sexuellement sont actuellement parmi les plus fréquentes. Cette augmentation du nombre de maladies transmises sexuellement résulte de la plus grande promiscuité observée depuis l'apparition des contraceptifs oraux efficaces (par opposition aux méthodes de type «barrière» comme les condoms, lesquels pouvaient en plus prévenir la transmission de ces maladies) et la libéralisation des mœurs sexuelles.

Ces deux facteurs ont amené une augmentation du nombre de partenaires sexuels et ainsi une augmentation de la possibilité de transmission de ces maladies. Un concept essentiel à la transmission de ces maladies a été celui de «core group», concept initialement défini grâce à la modélisation mathématique des infections (encadré 6.3) et qui a permis d'élucider l'importance cruciale dans la transmission de ces maladies que jouait les rares personnes ayant un très grand nombre de partenaires.

La transmission par voie sexuelle a également permis à certains pathogènes intestinaux de trouver de nouvelles voies de transmission par l'intermédiaire des muqueuses orales, génitales et anales.

### Transmission hématogène

La transmission hématogène «naturelle» est limitée aux pathogènes qui se transmettent par l'intermédiaire d'arthropodes (anophèles, tiques). Une fois ingérés, les pathogènes se multiplient à l'intérieur du tractus digestif des insectes pour être ensuite régurgités lors du repas suivant chez un hôte susceptible. L'importance actuelle de la toxicomanie intraveineuse a augmenté les possibilités de transmission de certains agents que l'on retrouve au niveau sanguin. Ainsi, certaines infections ont pris, chez les utilisateurs de drogues injectables, une véritable allure épidémique (VIH, hépatites B et surtout C).

### Autres voies de transmission

Les autres modes de transmission utilisés par certains pathogènes sont l'urine (leptospirose, transmise essentiellement de l'animal à l'homme, bilharziose et occasionnellement fièvre typhoïde), le sperme (cytomégalovirus, VIH), le lait maternel (VIH, cytomégalovirus) et plus rarement le lait animal (brucellose, tuberculose).

diaires — sont nécessaires à la transmission de la maladie. Les différentes étapes de ce processus de transmission sont variables suivant le pathogène et constituent ce qu'il est convenu d'appeler le cycle de la maladie.

Ce cycle a été divisé en périodes de durée variable selon la maladie (figure 6.1). La période d'incubation débute au moment du contact avec l'agent infectieux et se termine avec l'apparition de la maladie clinique. En revanche, la période de latence, qui débute elle aussi avec le contact infectieux, se termine au début de la période de contagiosité, période durant laquelle l'infection peut être transmise. La période de latence est habituellement plus courte que la période d'incubation, mais il existe de nombreuses exceptions (la malaria, par exemple, où la maladie clinique apparaît bien avant que le *Plasmodium* ne puisse être transmis à l'anophèle); cette importante distinction met en lumière la transmissibilité d'une infection, avant que celle-ci ne se manifeste cliniquement. Cette caractéristique explique les nombreuses difficultés rencontrées dans le contrôle de la transmission des infections, l'isolement d'un individu infecté et contagieux ne pouvant survenir

qu'au moment où la maladie est cliniquement apparente, mais bien souvent, après que la contagion eut pu se produire. Elle explique également que certaines stratégies de prévention visent plutôt la personne malade que le porteur contagieux (malaria). Une infection ayant une période de latence courte et une période d'incubation longue présente, d'un point de vue santé publique, le pire des scénarios. Ainsi, l'infection causée par le VIH a une période de latence variant de quelques jours à quelques semaines et une période d'incubation de plus de 10 ans; la personne infectée peut donc transmettre le virus pendant plusieurs années avant que la maladie ne se manifeste.

## 2.3 Dose infectieuse

Pour engendrer une infection, un nombre minimal de particules infectieuses doit venir en contact avec l'hôte. Ce nombre est souvent difficile, voire impossible à préciser. Plusieurs facteurs en influencent la valeur, les uns intrinsèques à l'agent infectieux (présence de facteurs de virulence, production de toxine), d'autres propres à l'hôte (âge, sexe, infection antérieure, surinfection

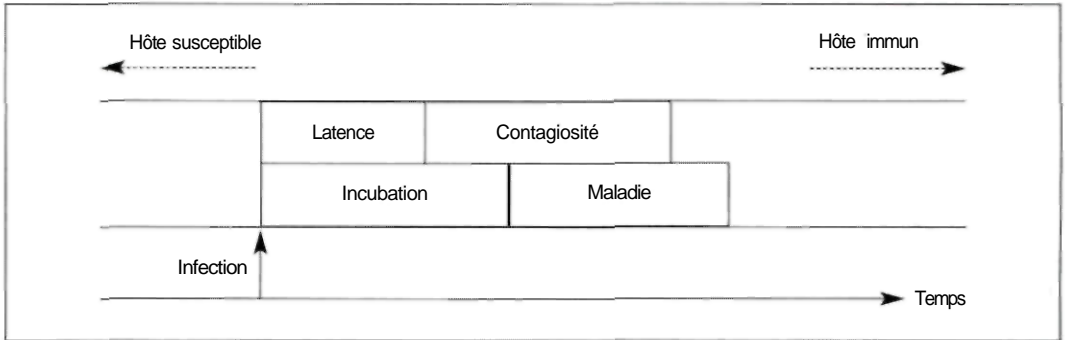


Figure 6.1 Étapes de l'infection

virale) ou à certaines circonstances particulières (immunisation, prise d'antibiotiques). Qui plus est, certains agents infectieux peuvent envahir l'hôte par différentes voies, chacune ayant une dose infectieuse minimale différente. Le nombre de particules pouvant infecter la moitié des personnes exposées ( $DI_{50}$ ) est la mesure la plus fréquemment utilisée pour déterminer cette dose infectieuse. Bien que relativement facile à mesurer lorsqu'un modèle animal existe (encore que celui-ci puisse être plus ou moins sensible que l'homme à cet agent), la  $DI_{50}$  devient difficile à établir lorsqu'il s'agit d'un pathogène humain obligatoire; dans ce dernier cas, le taux d'attaque secondaire\* peut être utilisé pour déduire cette valeur. Dans certaines infections entériques, des volontaires ont permis de définir ces  $DI_{50}$ ; par contre, dans les infections se transmettant par voie respiratoire, la détermination de la  $DI_{50}$  est à peu près impossible. La  $DI_{50}$  a plus qu'une valeur sémantique, puisque de cette dose peut dépendre le mode de transmission d'un agent et partant les mesures préventives. Ainsi, un pathogène entérique ayant une petite  $DI_{50}$  (par exemple, la shigellose [ $DI_{50} = 10$ ]) pourra être transmise par voie directe (mains souillées) ou par voie fécale-orale, alors qu'un autre pathogène entérique ayant une  $DI_{50}$  élevé (par exemple, la salmonellose [ $DI_{50} = 106$ ]) ne pourra être transmis que par voie fécale-orale.

## 2.4 Importance de l'hôte

### Individu

Des personnes exposées de façon similaire à un même agent infectieux ne sont pas nécessairement toutes infectées et, lorsqu'elles le sont, elles présentent divers degrés de sévérité d'une même maladie. Parmi les nombreuses caractéristiques propres à l'hôte et jouant un rôle important dans la maladie et la transmission, mentionnons le sexe, l'état nutritionnel et l'immunité, qu'elle soit passive ou active, induite ou naturelle. Ainsi, les enfants en bas âge sont généralement plus susceptibles à l'infection mais, dans certains cas, la maladie induite est moins grave (poliomyélite, hépatite A); à l'opposé, les vieillards peuvent présenter une mortalité plus élevée que la population générale lors de certaines infections (influenza). Même si l'incidence de la maladie est identique dans les deux sexes, le virus respiratoire syncytial entraîne une infection plus grave chez le jeune garçon. De nombreuses déficiences nutritionnelles réduisent la résistance à l'infection, et une exposition antérieure à un pathogène induit généralement une résistance de l'hôte à toute nouvelle infection par ce même agent.

### Population

Si l'hôte est important dans l'acquisition ou la résistance à une infection, la nature et la fréquence des contacts entre différents hôtes l'est tout autant dans la propagation des infections à transmission inter-humaine. Contrai-

\* Le taux d'attaque secondaire est la proportion de personnes exposées qui deviennent malades ou présentent une infection sub-clinique. Lorsque cette proportion est élevée, la  $DI_{50}$  est présumée faible, bien que des facteurs externes (propres à l'hôte ou l'environnement) puissent en modifier la valeur dans un sens ou dans l'autre.



rement aux autres maladies, la survenue d'une infection chez un individu est dépendante de la présence de cette même infection chez une autre personne. La probabilité de transmission de l'agent infectieux qui en est responsable entre deux membres d'une même population est un des paramètres essentiels à la compréhension de la dynamique des infections et de l'effet que pourront avoir différentes interventions sur la prévention de cette transmission (encadré 6.3).

## 2.5 Porteurs chroniques

Le terme «porteur chronique» est utilisé lorsqu'un pathogène réussit à s'établir de façon plus ou moins permanente chez un humain. Plusieurs agents infectieux peuvent s'établir de façon plus ou moins permanente et causer des dommages progressifs plus ou moins marqués à l'hôte (hépatite B ou C). Dans certains cas, les agents infectieux sont responsables de cancer: virus de l'hépatite B et carcinome hépatocellulaire, plusieurs lymphomes et virus Epstein-Barr, etc. D'autres ne provoquent aucune symptomatologie, mais constituent un danger sérieux pour les personnes venant en contact avec les porteurs. L'exemple le plus célèbre de ce type de porteur asymptomatique, mais très contagieux, est certes celui de Mary Mallon, plus connue sous le nom de «Typhoid Mary» qui, au début du siècle, a transmis la typhoïde à une cinquantaine de personnes à New York.

## 2.6 Réservoirs

Le terme «réservoir» est utilisé lorsqu'un pathogène peut parasiter ou infecter un animal quelconque pour ensuite être transmis à un humain. La transmission de l'agent infectieux du réservoir animal à l'homme peut être directe (morsure d'un animal enragé) ou indirecte (transmission de la peste du rat à l'homme par l'intermédiaire des puces).

L'importance des réservoirs tient au fait qu'ils doivent nécessairement être pris en considération dans le contrôle et la prévention de toute maladie infectieuse. Le cycle sylvestre de la fièvre jaune implique un moustique de l'espèce *Haemagogus* en Amérique du Sud et différentes espèces de primates. Dans ce cas précis, la prévention est d'autant plus compliquée qu'il existe une transmission transovarienne du virus chez le moustique.

Ce cycle doit nécessairement être pris en considération dans toute tentative de contrôle de cette infection chez l'humain. Par ailleurs, il importe de remarquer que les réservoirs sont d'autant plus dangereux que l'infection active chez l'animal est bénigne, ce qui le rend apparemment inoffensif et lui assure toute la mobilité ou les contacts nécessaires à la transmission de l'agent aux humains (fièvre Q chez le mouton).

## 3. DIVERS TYPES DE PATHOGÈNES

### 3.1 Virus

Les maladies virales sont parmi les plus anciennes à avoir été reconnues par l'homme: on retrouve des descriptions de la variole, de la poliomyélite et de la rage dès la plus haute Antiquité. Elles sont également parmi les plus récentes à avoir été décelées (VIH). Les découvertes de Pasteur sur la nature des maladies infectieuses et l'existence des bactéries ont rapidement permis l'élaboration, vers 1920, du concept de «virus filtrants», particules infectieuses de très petites tailles et doués d'un pouvoir de multiplication. Les travaux de Carlos Juan Finlay et Walter Reed à Cuba ont permis de reconnaître clairement la première maladie virale, la fièvre jaune. Au milieu du XX<sup>e</sup> siècle, de nombreux virus avaient été trouvés, et les bactériophages (virus spécifiques aux bactéries) servaient de modèle pour l'élucidation du rôle des acides nucléiques (ADN et ARN) dans la transmission des informations génétiques. Le développement de la culture de tissus a finalement permis la multiplication de ces virus et la mise au point de plusieurs vaccins (poliomyélite, rougeole, rubéole, oreillons).

Les particules virales (virions) contiennent un seul type d'acide nucléique (ADN ou ARN) recouvert d'une structure protéique (capside), laquelle peut être entourée d'une enveloppe provenant de la cellule hôte. La classification des virus repose sur ces trois grandes caractéristiques (tableau 6.1). L'acide nucléique du virus peut être linéaire ou circulaire, à double ou simple brin et peut coder pour aussi peu que trois ou quatre protéines chez les plus petits virus ou pour plusieurs centaines de protéines chez les virus de grande taille. Dans le cas des virus ARN, le code génétique peut être compris sur une seule ou plusieurs molécules complémentaires d'acide nucléique (huit pour le virus influenza A).

### Encadré 6.3 Modélisation mathématique, immunité de groupe et notions de contact

L'examen attentif de courbes épidémiques permet de constater que de nombreuses infections présentent des variations cycliques accompagnées de pics saisonniers. Ainsi, un graphique présentant le nombre de cas de rougeole avant l'introduction de la vaccination permet de constater la présence de pics épidémiques bis-annuels avec incidence maximale au début de l'hiver. La régularité de ces cycles est fascinante en ce qu'elle permet de prévoir l'avenir, et pour tout esprit cartésien il devient intéressant de représenter ces cycles par une équation mathématique. Partant de modèles simples, il est possible d'y ajouter différents termes représentant autant de facteurs qui influencent la transmission de cette maladie et d'en arriver à des équations plus ou moins complexes. En faisant varier les termes de ces équations, il est possible de prédire l'effet que pourrait avoir une mesure préventive. Tout modèle doit toutefois se baser sur les caractéristiques propres à une infection et ne sera utile qu'en autant qu'il les respecte.

La transmission d'une maladie implique que celle-ci doit se «reproduire» à un certain taux. Le taux de reproduction de base, dénoté  $R_0$ , est le nombre moyen de personnes infectées par un cas (durant toute sa période contagieuse) lorsqu'il vient en contact avec une population composée uniquement de susceptibles. De toute évidence, ce taux est une abstraction puisque les personnes infectées deviennent rapidement immunes. Toutefois, lorsque le nombre de personnes immunes est négligeable, le décompte du nombre de cas secondaires donne une bonne approximation de  $R_0$ . De cette définition, il est aisé de comprendre que si  $R_0 < 1$ , une épidémie ne pourra s'installer dans la population alors que si  $R_0 > 1$ , il y aura épidémie.

La capsidie qui protège l'acide nucléique viral est composée d'un nombre restreint de protéines disposées de façon répétitive (capsomères), ce qui permet de minimiser la quantité d'information génétique nécessaire à la multiplication virale. L'arrangement de ces sous-unités répétitives donne lieu à une certaine monotonie structurale, les capsides étant cubiques, hélicoïdales, icosédrales ou, rarement, complexes. L'assemblage intra-cellulaire de ces sous-unités protéiques semble procéder spontanément en milieu physiologique.

Les virus possédant une enveloppe acquièrent celle-ci lors du bourgeonnement à l'extérieur de la cellule. L'enveloppe est donc d'origine cellulaire et non virale, même si elle contient des protéines propres au virus. Ces protéines virales possèdent habituellement une portion hydrophobe qui les ancre à la membrane du virus et une partie hydrophile extérieure qui confère diverses propriétés au virus (hémagglutinine et neuraminidase du virus influenza).

Les virus ne possèdent ni les protéines ni les structures cellulaires (ribosomes) nécessaires à la production d'énergie et multiplication: ils se doivent donc d'utiliser celles provenant d'une cellule afin d'y parvenir et sont donc des parasites intracellulaires obligatoires. Chaque cellule infectée produit des centaines, voire des milliers de copies du virus original avant d'être habituellement lysée par ce processus. Cette

destruction cellulaire explique habituellement les symptômes de la maladie virale. À l'occasion, un virus ne détruira pas la cellule et une infection chronique s'établira; celle-ci pourra être asymptomatique, produire une infection chronique ou entraîner une rechute de la maladie. Le cycle de vie du virus peut donc se résumer en trois grandes étapes: les interactions entre la cellule et le virus, celles entre l'hôte et le virus et, finalement, celles entre l'environnement et le virus.

La rencontre entre le virus et une cellule susceptible constitue la première étape du processus de multiplication virale. L'attachement du virus à la cellule se fait par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique au virus; en l'absence de ce récepteur, la cellule est insensible au virus et toute pénétration, impossible. Les virus utilisent généralement des récepteurs cellulaires assurant diverses fonctions, certaines spécialisées, donc ayant une distribution tissulaire limitée, d'autres plus générales et se retrouvant sur plusieurs types de cellules. Plusieurs virus utilisent davantage leurs récepteurs qui peuvent interagir au moment de la pénétration.

Une fois attaché à la cellule, le virus doit y pénétrer, processus qui se fait par fusion membranaire chez les virus enveloppés, ou par endocytose. Pour certains virus non enveloppés, la traversée de la membrane cellulaire semble également se faire par endocytose alors que,

**Tableau 6.1** Virus humains d'importance en santé publique

Famille	Acide nucléique	Structure	Enveloppe	Exemple d'infection
Adenoviridae	ADN	Icosaédrale	Non	Conjonctivite
Hepadnavindae	ADN	Sphérique	Oui	Hépatite B
Herpesviridae	ADN	Icosaédrale	Oui	Varicelle
Papovaviridae	ADN	Icosaédrale	Non	Verrue
Parvoviridae	ADN	Icosaédrale	Non	Érythème infectieux
Poxviridae	ADN	Complexe	Oui	Variole
Arenaviridae	ARN	Hélicoïdale	Oui	Fièvre de Lassa
Bunyaviridae	ARN	Hélicoïdale	Oui	Fièvre vallée du Rift
Caliciviridae	ARN	Cubique	Non	Gastro-entérite
Coronaviridae	ARN	Hélicoïdale	Oui	Infections respiratoires
Filoviridae	ARN	Hélicoïdale	Oui	Fièvre Ebola
Hépatite 8	ARN	Cubique	Oui	Hépatite
Orthomyxoviridae	ARN	Hélicoïdale	Oui	Influenza A
Paramyxoviridae	ARN	Hélicoïdale	Oui	Rougeole
Picornaviridae	ARN	Cubique	Non	Poliomyélite
Reoviridae	ARN	Cubique	Non	Gastro-entérite
Retroviridae	ARN	Cubique	Oui	Sida
Rhabdoviridae	ARN	Hélicoïdale	Oui	Rage
Togavindae	ARN	Cubique	Oui	Fièvre jaune

pour d'autres (poliomyélite), il semble y avoir pénétration directe de la cellule.

La réplication du génome et la production des protéines virales est la prochaine étape dans la multiplication virale. Les stratégies pour la reproduction du génome sont nombreuses et varient selon la nature des acides nucléiques: ARN ou ADN, simple brin ou double brin, polarité positive ou négative. La translation de l'ARN viral simple brin à polarité positive (par exemple, l'ARN viral peut immédiatement agir comme ARN messenger dans les cas de *Picornaviridae*, *Flaviviridae*) peut commencer dès la pénétration cellulaire et produire habituellement une polyprotéine unique scindée en plusieurs protéines sous l'action des protéases cellulaires. Une d'entre elles est une ARN-polymérase qui amène la réplication de l'ARN viral en un ARN à polarité négative, lequel servira de gabarit à la formation des futurs ARN viraux. Pour les virus possédant un ARN à polarité négative (*Orthomyxoviridae*

*Paramyxoviridae*), une stratégie différente doit nécessairement être utilisée. L'ARN-polymérase étant absente de toute cellule humaine et celle-ci étant essentielle à la multiplication virale, ces virus doivent nécessairement en posséder une préformée (ARN-polymérase ARN dépendante). La synthèse d'un ARN ayant une polarité positive peut ainsi être réalisée et la translation débiter. Les mécanismes menant à la production de copies du génome viral sont mal élucidés. Les virus possédant un ARN double brin et segmenté (*Reoviridae*) utilisent des variantes de ces stratégies pour se multiplier.

Les rétrovirus se multiplient suite à la production d'un ADN intermédiaire à partir de l'ARN viral (simple brin et polarité positive mais qui n'agit pas en tant qu'ARN messenger). À partir de l'ARN viral, et à l'aide d'une enzyme d'origine virale appelée transcriptase inverse, un ADN complémentaire double brin est synthétisé (provirus); ce dernier migre vers le noyau cellulaire et est intégré au génome cellulaire. À

ce stade, la plupart des virus utilisent les mécanismes cellulaires normaux afin d'assurer leur transcription, bien que le VIH possède le code génétique nécessaire à la production de ses propres enzymes de régulation de la transcription lesquelles augmentent cette transcription et semblent capables de moduler cette transcription à la suite de certains stimuli. Cette intégration du génome viral à celui de l'hôte permet l'induction d'une infection permanente, puisque le virus se multiplie également lors de toute division cellulaire.

Les stratégies utilisées par les virus dont le génome est codé par de l'ADN pour se multiplier dépendent essentiellement des enzymes cellulaires et, en règle générale, la réplication se fait au niveau nucléaire. La transcription des protéines virales fait l'objet d'un contrôle assez strict avec une synthèse protéique suivant un ordre bien défini: les protéines synthétisées tôt au cours de l'infection servent à la régulation et à la réplication alors que celles qui sont produites tardivement sont essentiellement des protéines structurales. Les mécanismes conduisant à l'induction d'infections latentes (virus herpétique) sont mal définis, tout comme les mécanismes menant à la réactivation de ce type d'infection.

Le résultat net de l'infection virale est habituellement la mort de la cellule. Ce décès résulte des nombreuses perturbations que la multiplication virale entraîne: arrêt de la synthèse des protéines et des acides nucléiques cellulaires, bris de l'architecture cellulaire, désintégration de la membrane cellulaire et perte de ses fonctions, etc. La cellule infectée peut produire des endonucléases menant à la désintégration de son génome, mécanisme qui suit une séquence préétablie et qui pourrait être programmé afin de réduire le nombre de particules virales produites. Certains virus, plus particulièrement les virus ARN, induisent cette apoptose alors que le génome des virus ADN contient l'information nécessaire à la synthèse de protéines bloquant ce mécanisme de défense. La durée du cycle de réplication virale pourrait déterminer la présence ou l'absence de ces protéines: pour les virus incapables de compléter un cycle complet de réplication avant l'induction de l'apoptose, la synthèse de ces protéines est essentielle; pour les autres, cette synthèse devient tout à fait accessible.

Ces phénomènes de réplication virale au niveau cellulaire trouvent des parallèles au niveau de l'hôte dans son ensemble. Le virus doit en effet entrer en contact avec cet hôte, y réaliser une multiplication primaire, se disséminer et atteindre certains tissus grâce à un tropisme particulier, puis se multiplier à l'intérieur de ces tissus et y induire une destruction cellulaire ou s'y maintenir de façon latente avant de subir la réaction immunitaire de l'hôte.

Le contact primaire entre l'hôte et le virus est semblable à celui que nous avons décrit de façon plus générale auparavant: les contacts peuvent être respiratoires, salivaires, gastro-intestinaux, sexuels ou autres. Une fois le contact assuré, le virus doit se multiplier, soit localement (influenza, rhinovirus, calicivirus, rotavirus) soit à distance (virus de la poliomyélite, de la rougeole).

La multiplication locale et l'excrétion virale qui s'ensuit peut donner lieu à une libération préférentielle du virus au niveau apical ou basai de la cellule. Dans le premier cas, l'infection est le plus souvent limitée; dans le second, il y a dissémination vers le tissu cible. La migration du virus vers les tissus peut se faire par voie hémotogène, sous forme libre (*Picornaviridae*) ou à l'aide de cellules spécialisées telles que les macrophages (cytomégalovirus, VIH) ou les lymphocytes (virus Epstein-Barr, rougeole). Les nerfs constituent une autre voie de migration utilisée par de nombreux virus pour atteindre le tissu ou l'organe cible (rage, virus de l'encéphalite équine du Venezuela).

Un virus peut utiliser plus d'une voie de migration; ainsi, le virus varicella-zoster pénètre au niveau respiratoire, migre par le sang vers le système réticulo-endothélial et la peau où il se multiplie et produit les lésions caractéristiques de la varicelle. De là, il envahit les terminaisons sensitives et migre par voie nerveuse vers les ganglions postérieurs où il demeurera latent. La réactivation de ce virus provoque une migration par les terminaisons sensitives et une invasion cutanée avec production des lésions caractéristiques du zona.

Le «tropisme» cellulaire d'un virus est fonction, entre autres, de la présence de récepteurs appropriés à la surface de la cellule. En l'absence de ces récepteurs, la cellule sera résistante à l'infection naturelle même si une transfection (injection intracellulaire du génome viral) à

l'aide de l'ARN du virus de la poliomyélite a permis de démontrer qu'une cellule naturellement résistante à cette infection (parce qu'elle ne possédait pas les récepteurs appropriés) pouvait permettre dans de telles conditions la multiplication virale.

D'autres facteurs jouent également un rôle important dans la détermination du tropisme viral. Certains virus produisent des infections sévères, voire mortelles, lorsque injectés par voie hématogène, mais ne provoquent aucune symptomatologie s'ils sont ingérés. Parallèlement, pour certains virus produisant des promoteurs de leur réplication, la nature de la cellule infectée est importante, puisque certaines cellules sont relativement résistantes à la production ou à l'effet de ces promoteurs.

Des facteurs propres à l'hôte peuvent déterminer l'importance et l'étendue de la réplication virale: âge, état nutritionnel et immunité sont autant de facteurs importants. Finalement, certains hôtes ont une résistance génétique innée à certains virus. Par ailleurs, des facteurs propres au virus pourront également déterminer l'étendue de la réplication et les dommages causés par un virus. Souvent, ces facteurs sont reliés aux protéines de surface des virus (certaines souches de virus influenza A ont produit des pandémies en 1918-1919). Dans d'autres circonstances, des mutations peuvent atténuer la virulence d'une souche pour des raisons diverses. Ainsi, le virus Sabin de la poliomyélite doit son caractère atténué à une mutation qui diminue sa capacité de se multiplier.

Les facteurs environnementaux associés à la dissémination virale ont également leur importance, mais ils sont en grande partie similaires à ceux qui ont été présentés plus haut. La connaissance de ces facteurs permet toutefois de concevoir des stratégies de prévention efficaces.

### 3.2 Bactéries

Les bactéries sont des *procaryotes*, êtres unicellulaires ne possédant ni noyau doté de membranes ni organelles, ce qui les distingue des *eucaryotes*. Il importe de noter que la classification dichotomique eucaryotes-procaryotes a été récemment remplacée par une division du monde vivant en trois super-règnes: les eubactéries, les archéobactéries et les eucaryotes. Tous les pathogènes humains connus faisant partie de

l'ancien groupe des procaryotes appartiennent au super-règne des eubactéries ou bactéries. Par ailleurs, la division entre bactéries Gram+ et Gram-, bien que toujours utile en microbiologie clinique, ne se justifie plus d'un point de vue taxonomique. Alors que les bactéries Gram+ pourraient appartenir à un seul phylum, il conviendrait de diviser les bactéries Gram- en une dizaine de phylums.

Les bactéries sont en contact permanent avec l'être humain. Cette association est habituellement bénigne et résulte en une colonisation de la plupart des surfaces corporelles. Les bactéries constituent la flore normale de l'hôte et, même si certains pathogènes peuvent en faire partie, les mécanismes de défense de l'hôte, qu'ils soient innés ou acquis, les empêchent de causer une infection. Les mécanismes de défense innés sont communs à tous les êtres humains normaux (peau, larmes); les seconds sont, comme leur appellation l'indique, acquis ou activés au moment d'une infection. Il peut s'agir d'une réponse non spécifique de l'hôte (la réponse inflammatoire) ou encore d'une réponse dirigée spécifiquement contre le pathogène infectant (immunité), qui peut alors être active ou passive. Pour se multiplier à l'intérieur de l'hôte, les bactéries ont dû développer des stratégies pour contrer ces mécanismes de défense. Ce sont les facteurs de virulence.

Les bactéries pathogènes ont élaboré différentes façons de contrer les défenses de l'hôte, lesquelles peuvent être divisées en deux grandes catégories: l'aptitude à envahir les tissus (possibilité de coloniser l'hôte, de contourner ou d'éviter ses mécanismes de défense) et la production de substance extracellulaire favorisant l'invasion tissulaire et la production de toxine.

Les bactéries utilisent les différents sites de contact de l'hôte avec son environnement comme portes d'entrée (encadré 6.2). Pour s'implanter et survivre dans ces sites, les bactéries ont développé différentes structures moléculaires leur donnant un certain avantage sur l'hôte. Pour se fixer, les bactéries - à l'image des virus - ont élaboré des molécules appelées «adhésines», qui se lient à des récepteurs cellulaires spécifiques. Ces adhésines peuvent se retrouver, par exemple, au niveau des pili ou *fimbriae* bactériens (*Escherichia coli*, *Neisseria gonorrhoeae*) et procurer aux bactéries qui les possèdent un moyen de se fixer de façon plus ou moins permanente à l'hôte.

Une fois la fixation assurée, les bactéries doivent envahir l'hôte, processus qui est favorisé par la production d'enzymes qui agissent localement pour endommager les cellules et ainsi favoriser leur multiplication et l'invasion. Parmi ces enzymes, notons entre autres les collagénases, la hyaluronidase et la neuraminidase; toutes ces protéines agissent sur les liens intercellulaires favorisant ainsi la dispersion bactérienne. D'autres protéines d'origine bactérienne (hémolysines, coagulases, lipases, nucléases) participent également à ce processus initial d'envahissement de l'hôte.

La réaction de l'hôte à cette invasion bactérienne est violente et se limite initialement à une défense leucocytaire, mécanisme de défense non spécifique. Les bactéries qui possèdent un certain pouvoir pathogène ont élaboré des stratégies visant à esquiver cette réponse de l'hôte. La première de ces stratégies est d'éviter leur reconnaissance. Ainsi, elles peuvent éviter le contact avec les leucocytes, en envahissant des zones qui leur sont inaccessibles (surface cutanée, intérieur de certaines glandes), et réduire la réponse inflammatoire en produisant des substances qui inhibent le chimiotactisme leucocytaire ou la reconnaissance de l'antigène comme élément étranger à l'hôte (*Staphylococcus aureus*, par l'intermédiaire de sa coagulase, recouvre la surface bactérienne de fibrine, une protéine propre à l'hôte).

D'autres bactéries n'empêchent pas leur identification par les leucocytes, mais vont plutôt prévenir la phagocytose en produisant une substance extracellulaire, le plus souvent une capsule polysaccharidique (pneumocoque, *Klebsiella*) inhibant ce processus. Bien que facilement phagocytés, certains pathogènes résistent, dans cet environnement habituellement hostile, à la destruction bactérienne. Le code génétique de ces pathogènes intracellulaires leur permet de synthétiser des protéines favorisant leur ingestion par les leucocytes, mais prévenant leur destruction à l'intérieur de ceux-ci. Cette résistance à l'action de ces cellules peut être le résultat de l'inhibition de la fusion du phagosome avec les lysosomes leucocytaires (*Legionella*, *Salmonella*) ou encore la résistance même de la bactérie à l'intérieur de ces phagolysosomes (*S. aureus*, *Mycobacterium tuberculosis*).

Finalement, certaines bactéries détruisent tout simplement les leucocytes avant ou après

leur ingestion. La destruction leucocytaire avant l'ingestion bactérienne est fréquente dans les infections pyogènes causées par les bactéries Gram+: les streptocoques produisent des streptolysines, les staphylocoques des leucocydines, etc. D'autres bactéries détruisent les leucocytes après leur ingestion à l'aide de substances toxiques qui traversent la paroi du phagosome afin de libérer les enzymes du lysosome à l'intérieur du leucocyte ou encore libèrent des substances toxiques après la production du phagolysosome. Des pathogènes tels que les *Listeria* et les *Brucella* détruisent les macrophages par des mécanismes encore mal compris.

Les bactéries ayant survécu à ces mécanismes de défense non spécifiques devront éventuellement faire face à une réponse de l'hôte qui les attaque directement: la réponse immunitaire. Au cours de leur évolution, les bactéries pathogènes ont développé une variété de mécanismes leur permettant de contourner cette réponse immunitaire. Par mimétisme moléculaire, les bactéries peuvent échapper à la réponse immunitaire: en se dotant d'une paroi similaire aux protéines normales de leur hôte, les bactéries évitent leur reconnaissance et, de ce fait, leur destruction par le système immunitaire de l'hôte. De façon similaire, en se couvrant des protéines de l'hôte, elles évitent leur identification. L'induction par le pathogène de la production d'anticorps ayant une faible affinité pour la bactérie ou d'anticorps dirigés contre des antigènes bactériens non essentiels peut également protéger ces agents pathogènes.

Finalement, une des stratégies les plus efficaces et utilisée par de nombreux pathogènes, bactériens ou autres, est la variation antigénique. En modifiant continuellement leurs antigènes de surface, les pathogènes peuvent échapper à la réponse immunitaire. Cette stratégie a évolué de deux façons: soit par une modification de la surface antigénique survenant durant un même épisode infectieux (*Trypanosoma brucei*), soit par une multiplicité de variants antigéniques d'une même espèce existant dans la nature et ne conférant que peu ou pas d'immunité croisée entre eux (*Salmonella*, *S. pneumoniae*).

La production de substances extracellulaires est, après l'aptitude à envahir les tissus, la seconde stratégie globale utilisée par les bactéries pour infecter un hôte. Ces substances extracellulaires sont elles-mêmes regroupées en deux

grandes classes: les lipopolysaccharides (LPS) associés à la paroi des bactéries Gram-, également appelés endotoxines, et les protéines extracellulaires appelées exotoxines.

Les endotoxines accomplissent de nombreuses fonctions cellulaires et font partie de la paroi des bactéries Gram-. C'est surtout lors de la lyse bactérienne que ces toxines sont libérées et produisent leur effet toxique. Ce dernier est dû à la fraction lipidique (lipide A) alors que la fraction polysaccharidique leur confère leurs propriétés antigéniques et peut jouer un rôle dans leur virulence. Quelle que soit l'espèce bactérienne dont elles proviennent, les endotoxines produisent toutes les mêmes effets biologiques: fièvre, leucocytose, coagulation intravasculaire disséminée, hypotension, état de choc et, à dose suffisante, le décès; tous les animaux sont susceptibles à des degrés divers aux effets toxiques de ces composantes bactériennes.

Les exotoxines sont des protéines qui confèrent à certaines bactéries leur pouvoir pathogène: ainsi, une souche bactérienne non toxigène n'entraîne aucune maladie alors qu'une autre souche de la même espèce entraîne une infection qui peut être très grave si elle est toxigène (*Corynebacterium diphtheriae*). Ces exotoxines bactériennes sont hautement spécifiques et s'attachent uniquement à certains récepteurs cellulaires, alors que d'autres le sont beaucoup moins et provoquent, par exemple, une fuite du contenu intracellulaire grâce à leur activité sur la membrane cellulaire. Certaines de ces toxines bactériennes sont parmi les poisons les plus mortels qui soient connus: 1 µg de toxine botulinique est suffisant pour tuer un humain.

La plupart de ces toxines protéiques sont fortement antigéniques et peuvent être dénaturées, tout en conservant leur caractère immunogène. Cette caractéristique a permis la production de vaccins hautement efficaces et sécuritaires (vaccin antitétanique, antidiphthérique). Plusieurs de ces exotoxines sont codées par des éléments d'ADN extrachromosomiques qui ne sont pas essentiels à la survie de la bactérie, ce qui explique l'existence de souches virulentes (toxigènes) et d'autres non virulentes.

### 3.3 *Chlamydia*

Les *Chlamydiae* sont des pathogènes intracellulaires obligatoires ayant un cycle de vie unique qui se divise en deux phases, chacune possédant

une forme unique: le corps élémentaire (forme extracellulaire) est une structure semblable à une spore et biologiquement inerte, et le corps réticulé (forme intracellulaire) est la phase de croissance et de multiplication des *Chlamydiae*. Ces agents infectieux sont des procaryotes ayant une structure similaire à celle des bactéries Gram-. Quatre espèces sont actuellement reconnues, trois pouvant être des pathogènes humains. L'attachement du corps élémentaire à une cellule épithéliale initie le cycle de replication et, suite à la pénétration cellulaire, il se produit un réarrangement du corps élémentaire en corps réticulé. Dépendant de la cellule hôte pour leurs besoins énergétiques et pour la synthèse de certains acides aminés, les corps élémentaires ont une grande instabilité osmotique et ne peuvent infecter d'autres cellules. Suite à une multiplication par fission binaire, les corps réticulés se condensent en corps élémentaires qui sont libérés par éclatement cellulaire, par extrusion ou par exocytose.

Ces agents infectieux sont responsables de maladies sexuellement transmissibles, du trachome, de pneumonies, et pourraient jouer un rôle dans l'athérosclérose. Outre la voie sexuelle, ces agents se transmettent de personne à personne par auto-inoculation oculaire, grâce à des objets inanimés ou par aérosol. L'histoire naturelle de ces infections est peu connue, mais il semble de plus en plus évident que des infections chroniques asymptomatiques ou persistantes soient fréquentes.

### 3.4 *Mycoplasmes*

Les mycoplasmes sont des procaryotes dépourvus de paroi cellulaire mais entourés d'une membrane contenant des stérols, composés qui sont absents des virus et des bactéries. À cause de leur très petite taille (en fait, il s'agit de la plus petite forme de vie capable d'existence indépendante), ils furent initialement considérés comme des virus. De plus, leur capacité à traverser des filtres possédant de très petits pores a entraîné la contamination de nombreuses cultures cellulaires par ces agents. Il s'en est suivi de nombreuses publications les impliquant à tort dans plusieurs affections pathologiques. Malgré leurs exigences nutritives, les mycoplasmes sont des parasites ou commensaux de nombreuses espèces animales et végétales.

Plusieurs espèces colonisent les humains et ne semblent pas associées à des maladies précises (*M. orale*, *M. salivarium*); par contre, d'autres espèces sont des pathogènes humains fréquents: *M. pneumoniae* (pneumonie atypique), *M. hominis* (cervicite, prostatite, conjonctivite) et possiblement *M. fermentans* (maladie généralisée fulminante chez la personne atteinte de sida et hôte normal). Leur rôle précis en pathologie humaine se précise rapidement et semble être beaucoup plus important que ce que l'on croyait initialement.

### 3.5 Rickettsies

Les rickettsies sont des bactéries et des pathogènes intracellulaires obligatoires. À l'exception du typhus épidémique, où le réservoir est l'homme et le vecteur, la poux, la plupart des rickettsioses sont des maladies où l'humain est un hôte accidentel. Il semble que l'écureuil volant (*Glaucomys volans*) puisse être un hôte animal de *Rickettsia prowazekii*, l'agent responsable du typhus épidémique dans l'est de l'Amérique du Nord. La survie de ces bactéries à l'extérieur du vecteur ou de l'hôte est brève (à l'exception de *Coxiella burnetii*, l'agent de la fièvre Q). La transmission des rickettsies est assurée par un vecteur: elles peuvent être déféquées par ceux-ci au moment de la prise d'un repas sanguin; l'irritation cutanée qui suit ce repas entraîne des lésions de grattage et la pénétration sanguine des rickettsies.

### 3.6 Prions

Les prions (acronyme dérivé de «proteinaceous infection») constituent le dernier groupe d'agents infectieux à avoir été décelé. Au milieu des années 1950, Gadjusek a décrit une maladie dégénérative du système nerveux central unique à une peuplade de la Nouvelle-Guinée orientale, les Fore. Cette maladie, le kuru, touchait surtout les femmes et les enfants des deux sexes, et se manifestait par une ataxie et une spasticité progressives, sans atteinte des fonctions cognitives durant les phases précoces. Uniformément mortelle, la maladie se caractérisait par une dégénérescence spongiforme du système nerveux central sans aucune réaction inflammatoire. L'injection de tissus cérébraux infectés entraînait une maladie similaire chez le singe.

Chez l'homme, la transmission de cette maladie était associée à un rituel cannibale rarement pratiqué par les hommes adultes, mais fréquent chez les femmes et les enfants. La période d'incubation de la maladie est de 4 à 20 ans. Au cours des dernières années, il a été démontré que les prions étaient responsables d'autres maladies dégénératives du système nerveux central: la maladie de Creutzfeld-Jakob et la variante humaine de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) («maladie de la vache folle»).

Ces agents infectieux semblent défier tous les principes fondamentaux de la biologie: ce sont des protéines infectieuses qui transmettent leur «information génétique» sans l'aide d'acides nucléiques (ADN ou ARN). Ces protéines pathologiques (PrP<sup>sc</sup>), auraient la même séquence d'acides aminés qu'une protéine humaine normale (PrP<sup>c</sup>), mais une structure tertiaire différente. La protéine pathologique serait thermostable, résistante aux enzymes hydrolysant les acides nucléiques et à de nombreux agents dénaturants et, lorsque placée en présence de sa variante normale, elle entraînerait une modification de la structure tridimensionnelle de cette dernière, laquelle deviendrait également une protéine pathologique. Ce processus se continuerait jusqu'à la mort cellulaire, laquelle s'accompagne de dégénérescence neuronale spongiforme, d'où le nom générique de ces maladies. Ainsi, les prions ne transmettent pas une information de type séquence génétique primaire, mais bien plutôt une matrice permettant à la protéine normale de se transformer en une structure pathologique.

La fréquence des maladies humaines causées par des prions est faible. La plus connue est la maladie de Creutzfeld-Jakob avec une incidence d'environ un cas par million de population. La maladie est sporadique dans plus de 80 % des cas, mais peut également suivre une distribution familiale. Bien que non contagieuse au sens habituel du terme, cette maladie a tout de même été transmise à l'occasion de greffes de cornée, de dure-mère, et à l'administration d'hormone de croissance purifiée à partir d'hypophyses humaines. Plus récemment, une variante de cette infection décrite en Grande-Bretagne a été associée à l'épidémie d'ESB. Dans ce dernier cas, le mode exact de transmission demeure imprécis, mais il met en lumière la possibilité de transmission d'une espèce à l'autre. Cette



**Tableau 6.2** Protozoaires d'importance médicale

Parasite	Distribution	Personnes Infectées (millions)
<i>Plasmodium</i>	Afrique, Asie, Amérique centrale, Amérique du Sud	300 - 500
<i>Trypanosoma</i>	Afrique Amérique centrale, Amérique du Sud	0,3 - 0,5 16 - 18
<i>Leishmania</i>	Afrique de l'Est, Asie centrale. Inde, Pakistan, Chine, Moyen-Orient, Amérique centrale, Amérique du Sud	12
<i>Toxoplasma</i>	Mondiale	500
<i>Trichomonas</i>	Mondiale	800 (?)
<i>Giardia</i>	Mondiale	200
<i>Entamoeba</i>	Mondiale	400

récente épidémie d'ESB en Grande-Bretagne où des milliers de bovins ont été atteints démontre les possibilités de dissémination de ces infections par des voies inhabituelles.

### 3.7 Champignons

Les agents responsables des infections fongiques se présentent sous forme de levure ou de mycélium. Les levures sont des structures ovoïdes ou rondes et se multiplient par bourgeonnement. Les champignons se présentent sous forme mycélienne et se composent d'hyphes, structures tubulaires qui croissent par extension et embranchements. Beaucoup moins fréquentes que les infections causées par les bactéries, les virus, les protozoaires ou les helminthes, les infections fongiques demeurent une cause de morbidité et de mortalité considérable dans le monde. Certaines de ces infections ont une distribution géographique particulière. Chez les personnes atteintes d'immunodéficience d'origine génétique, acquise ou iatrogénique, ces infections sont d'une importance considérable. L'infection causée par le VIH, les transplantations d'organes, l'utilisation de prothèses et la chimiothérapie sont autant d'exemples de conditions de plus en plus fréquentes qui entraînent une augmentation du nombre des infections fongiques.

À de rares exceptions près, les champignons ne peuvent être transmis d'une personne à une autre. Ils proviennent le plus souvent d'une transmission exogène ou, à l'occasion, d'une contamination endogène (candidose).

### 3.8 Protozoaires

Les protozoaires sont des eucaryotes unicellulaires ayant une distribution mondiale. Certaines des infections qu'ils causent sont parmi les plus fréquentes dans le monde et sont responsables d'une très forte morbidité et mortalité (tableau 6.2).

Une description exhaustive des infections humaines causées par les protozoaires peut être trouvée dans la plupart des manuels de médecine tropicale ou de parasitologie. Seuls quelques éléments très généraux sont donc présentés ici.

La transmission des protozoaires infectant les humains peut se faire par voie fécale-orale ou encore par l'intermédiaire de vecteurs.

### 3.9 Helminthes

Les helminthes sont regroupés en trois grands groupes: cestodes, trématodes et nématodes. Leur distribution est mondiale avec une nette prédominance dans les zones tropicales. Leur mode de transmission est complexe et éminemment variable suivant l'espèce: la plupart exigent un hôte intermédiaire et parfois deux. La nécessité de ces hôtes intermédiaires (et leurs exigences écologiques) explique souvent l'aire de distribution géographique de ces parasites.

L'infestation par des cestodes (vers plats) cause relativement peu de problèmes (parfois des carences nutritionnelles), mais la longueur de ces parasites (jusqu'à 12 m) est impressionnante. La seule exception à cette règle est le *Taenia solium* qui peut causer la cysticercose, lorsque la forme larvaire, et non la forme adulte, infecte l'homme.

Les **trématodes** causent des infections beaucoup plus graves que les cestodes. De tous ces parasites, les plus importants sont certes les différentes espèces *Schistosoma*. L'importance mondiale de ces parasites n'est surpassée que par la malaria. Les hôtes intermédiaires de ces parasites, les escargots d'eau douce, libèrent des cercaires qui infectent les personnes venant en contact avec l'eau. Les escargots, quant à eux, sont infectés lorsqu'ils viennent en contact avec des eaux contaminées par des matières fécales ou de l'urine de personnes infectées. La maturation de parasites des deux sexes chez l'humain entraîne la production d'oeufs qui causeront une réaction inflammatoire intestinale ou vésicale. Les cicatrices qui s'en suivent sont responsables de la maladie humaine. Plus de 200 millions de personnes seraient infectées par ces différents pathogènes.

La diversité des nématodes infectant les humains est particulièrement grande et ils peuvent être divisés en deux grands groupes: ceux que l'on retrouve surtout dans l'intestin et ceux qui envahissent les tissus. Parmi les premiers, on retrouve le *Trichuris trichuria* (transmission inter-humaine; environ 800 millions de personnes infectées), *Ascaris lumbricoides* (transmission inter-humaine; environ 1 milliard de personnes infectées) et le *Strongyloides stercoralis* (transmission inter-humaine; environ 40 millions de personnes infectées). La plupart de ces infections (sauf la dernière) n'ont généralement que des effets peu marqués sur l'hôte.

Les nématodes envahissant les tissus causent des problèmes beaucoup plus sérieux et sont responsables de syndromes tel l'éléphantiasis et, dans certaines régions, de cécité (onchocercose).

## Bibliographie

---

- Anderson, R. M. et R. M. May. *Infectious Diseases of Humans. Dynamics and Control*, Oxford University Press, Oxford, 1991.
- Evans, A. S. *Viral Infections of Humans*, 3<sup>e</sup> édition, Plenum Medical Book Company, New York, 1989.
- Foster, J. et N. Hunter. «Transmissible spongiform encephalopathies: Transmission, mechanism of disease, and persistence», *Curr Opin Microbiol*, 114, 1998, p. 442-447.
- Mandell, G. L., J. E. Bennett et R. Dolin. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5<sup>e</sup> édition, Churchill Livingstone, Philadelphie, 2000.
- Mims, C. A., A. Nash et J. Stephen. *Minis' Pathogenesis of Infectious Disease*, 5<sup>e</sup> édition, Academic Press, San Diego, 2001.
- Schaechter, M., N. C. Engleberg, B. I. Eisenstein et G. Medoff. *Mechanisms of Microbial Disease*, Williams & Wilkins, Baltimore, 1989.